

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年1月4日 (04.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/00226 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 38/08, 9/06, A61P 31/04, 27/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04226

(22) 国際出願日: 2000年6月28日 (28.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/183345 1999年6月29日 (29.06.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東亜薬品株式会社 (TOA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒939-3548 富山県富山市三郷26番地 Toyama (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 笠間俊男 (KASAMA, Toshio) [JP/JP]; 〒171-0031 東京都豊島区目白4丁目35番11号 Tokyo (JP). 能登 満 (NOTO,

Mitsuru) [JP/JP]; 〒939-0066 富山県黒部市生地223-1 Toyama (JP). 小黒 享 (OGURO, Susumu) [JP/JP]; 〒930-0241 富山県中新川郡立山町道源寺885 Toyama (JP). 花染 功 (HANAZOME, Isao) [JP/JP]; 〒931-8443 富山県富山市下飯野148 Toyama (JP). 建川 礼奈 (TATEKAWA, Rena) [JP/JP]; 〒930-0083 富山県富山市総曲輪3丁目8番13号 Toyama (JP).

(74) 代理人: 草間 攻 (KUSAMA, Osamu); 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OPHTHALMIC OINTMENTS FOR TREATING INFECTIVE EYE DISEASES

(54) 発明の名称: 眼感染症治療用眼軟膏剤

(57) Abstract: Ophthalmic ointments for treating infective eye diseases which are particularly efficacious against infective eye diseases caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) and contain as the active ingredient from 0.01 to 5.0% of vancomycin hydrochloride. Compared with intravenous administration, topical administration of these ophthalmic ointments is accompanied with no problem of the occurrence of side effects such as renal toxicity and thus enables the maintenance of a therapeutically effective concentration.

(57) 要約:

眼感染症治療用の眼軟膏剤の提供であり、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) を原因菌とする眼感染症に有効な眼軟膏剤の提供であり、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01~5.0%含有する眼感染症治療用眼軟膏剤である。

本発明の眼軟膏剤は、局所的に投与されることにより、静脈内投与に比較して、腎毒性等の副作用を誘発させる問題がなく、治療有効濃度を維持し得るものである。

WO 01/00226 A1



明 細 書

眼感染症治療用眼軟膏剤

5 技術分野

本発明は、眼感染症治療用眼軟膏剤に係り、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症の治療用眼軟膏剤に関する。

10 背景技術

抗生物質の開発は、耐性菌との戦いであるともいわれており、近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*; MRSA）が新しいタイプの多剤耐性菌として、各科領域の感染症で注目されてきている。このMRSAは年々増加する傾向にあり、最近ではMRSAによる院内感染の問題が大きく取り上げられるようになってきている。

ところで、眼感染症である新生児涙嚢炎、慢性涙嚢炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎（眼瞼縁炎を含む）、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症（バックルを含む）等の感染症における原因菌としては、グラム陽性球菌、なかでもブドウ球菌が絶対的多数を占めている。しかも、最近では、*S. aureus*あるいは*S. epidermidis*が多く、このメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする症例報告もみられるようになってきている。

さらには、白内障患者に対する人工レンズ移植術が普及されるに伴い、手術後のMRSAあるいはMRSE感染症が注目されるに至ってきている。

このように、MR S Aは、眼科領域においても問題視されてきているが、これまでに眼感染症、特にMR S Aを原因菌とする眼感染症の治療薬として有効な眼軟膏剤は登場してきていない。

- 5 したがって本発明は、眼感染症治療のための眼軟膏剤を提供すること、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MR S A）、あるいはメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MR S E）を原因菌とする眼感染症に使用する眼軟膏剤を提供することを課題とする。

10 発明の開示

かかる課題を解決するために、本発明の一つの態様は、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、眼感染症治療用眼軟膏剤を提供する。

- 15 本発明は、そのなかでも、眼感染症がMR S AあるいはMR S Eを原因菌とする眼感染症治療のための眼軟膏剤を提供するものであり、より具体的には、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、MR S A（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤を提供し、またMR S E（メチシリン耐性表皮ブドウ球菌）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟膏剤を提供する。

20

なお、ここにいう眼感染症とは、新生児涙嚢炎、慢性涙嚢炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎（眼瞼縁炎を含む）、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症（バク

25 クルを含む）等の感染症をいう。本発明は、そのなかでも、特にMR S Aを原因菌とする角膜炎（以下、単に「MR S A角膜炎」と記載する場合もある。）に対する治療あるいは予防としての眼軟膏剤を提供するものである。

したがって、より具体的な態様としての本発明は、有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、MRSA角膜炎治療用眼軟膏剤を提供し、また、MRSA角膜炎の発症予防用眼軟膏剤をも提供する。

5 本発明者らは、眼感染症治療用眼軟膏剤の提供に際し、第一に、MRSA感染症に対して第一選択薬剤として使用されている塩酸バンコマイシンに注目した。しかしながら、塩酸バンコマイシンを含有する医薬品軟膏剤はなく、したがって、これまでに塩酸バンコマイシンを眼軟膏剤に適用し、使用しようとする考え方は、全く存在しなかった。

10 そこで本発明者らは、MRSA感染症に第一選択剤として使用されている塩酸バンコマイシンを含有する眼軟膏剤を調製し、眼感染症、特に、MRSAを原因菌とする眼感染症である角膜炎に適用したところ、極めて良好にかかる感染症を治療し得るものであることを確認した。

したがって本発明は、これまで何ら検討されていなかった塩酸バンコマイシン
15 を眼軟膏剤とし、提供する点で全く新規なものといえる。

塩酸バンコマイシンは、経口投与してもほとんど生体内に吸収されないものであり、また、静脈注射投与においても、眼へのバンコマイシンの移行率が非常に悪い。したがって、眼組織におけるバンコマイシン有効濃度を維持するためには、大量の静脈注射を必要とする。しかしながら、その静脈注射量では、腎毒性を起
20 こすといわれている。

以上の点から判断すると、本発明が提供する局所投与型の塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は、このような点を回避するものであり、極めて有効な眼感染症の治療剤となり得るものである。

25 発明を実施するための最良の形態

本発明が提供する、塩酸バンコマイシンを有効成分として含有する眼軟膏剤に

あつては、塩酸バンコマイシンの含有量（濃度）は、眼軟膏製剤を基準として、
0.01～5.0%、好ましくは、0.1～3.0%、より好ましくは0.3～
1.0%程度含有させるのがよい。

特に本発明者らの検討によれば、0.3%あるいは1.0%濃度の塩酸バンコ
5 マイシンを含有する眼軟膏剤を、MRSA角膜炎を発症させた家兎の角膜に適用
したところ、MRSA角膜炎の発生予防効果ばかりでなく、治療効果も優れたも
のであることが判明した。

かかる眼軟膏剤を調製する場合の軟膏基剤としては、これまで眼軟膏剤に使用
されている基剤が好ましく使用される。具体的には、流動パラフィン、白色ワセ
10 リン、精製ラノリン、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、親水軟膏基剤、
白色軟膏基剤、吸水軟膏基剤、マクロゴール軟膏基剤、単軟膏基剤等を挙げるこ
とができる。

なお、本発明が提供する眼軟膏剤にあつては、基剤成分以外に、含有させる塩
酸バンコマイシンの目的、安定性等を損なわない範囲で、適宜他の成分を配合さ
15 せることもできる。そのような成分としては、例えば、パラオキシ安息香酸エス
テル、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、ポリソルベート8
0、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面
活性剤、エデト酸ナトリウム、クエン酸やその塩等の安定化剤、グリセリン、ラ
ノリンアルコール、セタノール等のアルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、
20 リノール酸エチル等のエステル類、オリーブ油、中鎖脂肪酸トリグリセライド等
の油類等を挙げることができる。

本発明が提供する眼軟膏剤の製造は、具体的には以下のようにして行われる。
すなわち、乳鉢あるいは軟膏調剤器に流動パラフィン、白色ワセリン等の軟膏基
25 剤を加え、必要に応じて防腐剤、界面活性剤、安定化剤、アルコール類、エステ
ル類や油類を適宜配合し、塩酸バンコマイシンを加えて、均一に練合して眼軟膏

を得る。これを、軟膏瓶や軟膏チューブに充填し、塩酸バンコマイシン眼軟膏を得る。

5 以上のようにして提供される本発明の塩酸バンコマイシンを含有する眼軟膏剤は、新生児涙嚢炎、慢性涙嚢炎、結膜炎、外麦粒腫、眼瞼膿瘍、角膜炎、角膜潰瘍、眼瞼炎（眼瞼縁炎を含む）、眼内炎、眼窩蜂巣炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼窩感染あるいは術後感染症（バクテリウムを含む）等の眼感染症の治療に対して有効なものである。

特に、本発明の眼感染症用眼軟膏剤は、MRSAあるいはMRSEを原因菌とするこれらの眼感染症に対し、優れた治療効果を発揮するものであり、そのなかでも、MRSA角膜炎の治療剤、あるいは予防剤として、特に優れた効果を発揮するものである。

実施例

15 以下に本発明を具体的実施例により、より詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 :

20 乳鉢に流動パラフィン20 g、白色ワセリン79 gをとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン1 gを加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン1%含有の均一な眼軟膏剤を得た。

実施例 2 :

25 乳鉢に流動パラフィン15 g、白色ワセリン84 gをとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン1 gを加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン1%含有の均一な眼軟膏剤を得た。

実施例 3 :

乳鉢に流動パラフィン 20 g、白色ワセリン 79.7 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0.3 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0.3 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

5

実施例 4 :

乳鉢に流動パラフィン 15 g、白色ワセリン 84.9 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0.1 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0.1 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

10

実施例 5 :

乳鉢に流動パラフィン 20 g、白色ワセリン 79.97 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 0.03 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 0.03 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

15

実施例 6 :

乳鉢に流動パラフィン 15 g、白色ワセリン 82 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 3 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 3 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

20

実施例 7 :

乳鉢に流動パラフィン 15 g、白色ワセリン 80 g をとり均一に練合し、次いで塩酸バンコマイシン 5 g を加えて十分に練合して、塩酸バンコマイシン 5 % 含有の均一な眼軟膏剤を得た。

25

実施例 8 : 安定性試験

上記の実施例で得た、塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤について、貯蔵安定性試験を検討した。

すなわち、プラスチックチューブに充填した塩酸バンコマイシン眼軟膏を、25℃および30℃の恒温槽に保存し、経時的に眼軟膏剤中の塩酸バンコマイシンの残存率を、高速液体クロマトグラフィーにて測定し、その安定性試験を実施した。25℃および30℃における2ヶ月間の安定性試験を実施した結果、本発明の塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は良好な安定性を示した。

その結果を下記の第1表に示した。

10 第1表

| 薬物 含有濃度 | イニシャル | 25℃/1ヶ月 残存率 | 25℃/2ヶ月 残存率 | 30℃/1ヶ月 残存率 | 30℃/2ヶ月 残存率 |
|------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0.1% | 100% | 98.3% | 97.7% | 97.0% | 96.4% |
| 0.3% | 100% | 98.5% | 97.1% | 97.4% | 96.0% |
| 1.0% | 100% | 98.7% | 97.1% | 97.7% | 96.3% |

上記の結果から判明するように、本発明の眼軟膏剤は、安定性に優れたものであることが理解される。

15 実施例9：薬理試験例

1. 方法

体重約2.5kgの白色家兔を、各濃度1群4匹用いた。MRSA接種菌液は、血液寒天培地にて培養したMRSAを白金耳にとり、生理食塩水に混和（1白金耳／1ml）して作成した。菌の接種は、近藤らの方法（眼臨、75巻、1421頁、1981年）に準じ、27G針をつけたツベルクリン注射器を用いて角膜の17ヶ所に接種した。菌液を0.1ml追加点眼した後、右眼には本発明の塩

酸バンコマイシン含有眼軟膏剤を点入して、左眼には軟膏剤の基剤のみを点入した。1日に5回の点入を行い、これを2日間行った。接種48時間後に角膜の状況を観察した。

5 なお、塩酸バンコマイシンの含有濃度は、0.03%、0.1%、0.3%および1%の4種類とした。

2. 結果

基剤のみを点入した眼（左眼）は、各穿刺部位に円形の膿瘍（a b s c e s s）様浸潤形成、フィブリンを伴う強い虹彩炎を示し、著明な眼脂を認め、MRSA角膜炎が発生しているのが観察された。

10 これに対して、塩酸バンコマイシン1.0%および0.3%を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、角膜炎の発症が完全に阻止されていた。

15 また、塩酸バンコマイシン0.1%を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、各眼とも、1～2ヶ所に点状浸潤を認めるのみであった。これに対して塩酸バンコマイシン0.03%を含有する眼軟膏剤を点入した眼（右眼）では、多数の点状浸潤および一部円形浸潤を形成していた。

20 以上の結果から判断すると、塩酸バンコマイシン0.3%以上を含有する本発明の眼軟膏剤により、MRSA角膜炎の発症は、完全に阻止され、またそれ以下の濃度であっても、MRSA角膜炎の治療を効果的に行い得るものであることが判明する。

25 なお、眼軟膏剤は、結膜嚢に長時間滞留して薬物を放出する性質があり、本発明が提供する塩酸バンコマイシン含有の眼軟膏剤は、バンコマイシンの眼組織における濃度を、MIC（最小発育阻止濃度）以上に長く保たれる様に設計されているため、バンコマイシン点眼に比較して、治療上の有効率が非常に高いものである。

産業上の利用の可能性

以上記載のように、本発明により眼科領域のMRSA眼感染症に対して効果的な眼軟膏剤が提供され、これまでかかる領域での効果的治療薬剤が存在しなかった点を考慮すると、本発明の医療上の効果は多大なものであるといえる。

- 5 特に、静脈注射投与では、眼組織への移行率の低いため、バンコマイシンの有効濃度を維持するためには、大量の静脈注射を必要とし、腎毒性等の副作用を誘発する。これに対し、本発明の眼軟膏剤は、これまで何ら検討されていなかった局所投与型眼軟膏剤であり、かかる副作用の誘発を回避し、眼組織におけるバンコマイシンの有効濃度を維持し得るものであり、極めて有効な眼感染症の治療剤
- 10 となり得るものである。

請 求 の 範 囲

1. 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、
眼感染症治療用眼軟膏剤。

5

2. 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟
膏剤。

10

3. 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、
メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を原因菌とする眼感染症治療用眼軟
膏剤。

4. 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、
15 MRSAを原因菌とする角膜炎治療用眼軟膏剤。

5. 有効成分として塩酸バンコマイシンを0.01～5.0%含有してなる、
MRSAを原因菌とする角膜炎の発症予防用眼軟膏剤。

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/08, A61K9/06, A61P31/04, 27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/08, A61K9/06, A61P31/04, 27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.92374002, Tazawa, H. and Ooishi, M., 'MRSA ocular infections' abstract, & Nippon Rinsho. Jpn. J. Clin. Med., 1992, Vol.50, No.5, p.1122-1126, see English abstract | 1-5 |
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.92133925, Eiferman, R.A., et al., 'Methicillin-resistant Staphylococcus aureus corneal ulcers' abstract, Annals of Ophthalmology, 1991, Vol.23, No.11, p.414-415 | 1-5 |
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.87066197, Smith M.A., et al., 'Treatment of experimental methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis endophthalmitis with intravitreal vancomycin' Ophthalmology, 1986, Vol.93, No.10, p.1328-1335 | 1-5 |
| Y | Hanna, C, 'Delivery of antibiotics to the eye' Life Sci., 1980, Vol.27, No.25-26, p.2509-2512 | 1-5 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
20 September, 2000 (20.09.00)

Date of mailing of the international search report
03 October, 2000 (03.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.


PCT/JP00/04226

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | GB, 1537047, A (Fisons Ltd.), 29 December, 1978 (29.12.78), Full text & JP, 52-44242, A & FR, 2326189, A & DE, 2634908, A | 1-5 |
| A | EP, 342396, A1 (LEK, tovarna farmacevtskih in kemicnih izdeikov, n.sol.o), 23 November, 1989 (23.11.89), examples 1 to 8, & JP, 1-313429, A | 1-5 |
| A | JP, 54-41322, A (Shouwa Yakuhin Kakou K.K.), 02 April, 1979 (02.04.79), (indicated a prior art) page 2, upper left column, lines 3-19 (Family: none) | 1-5 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 00/04226

| | | |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K38/08, A61K9/06, A61P31/04, 27/02 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K38/08, A61K9/06, A61P31/04, 27/02 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No. 92374002, Tazawa, H. and Ooishi, M., 'MRSA ocular infections' abstract, & Nippon Rinsho. Jpn. J. Clin. Med., 1992, Vol. 50, No. 5, p. 1122-1126, 英文要約参照 | 1-5 |
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No. 92133925, Eiferman, R. A., et al., 'Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> corneal ulcers' abstract, Annals of Ophthalmology, 1991, Vol. 23, No. 11, p. 414-415 | 1-5 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 20. 09. 00 | 国際調査報告の発送日 03.10.00 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊  4 C 9639 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.87066197, Smith M.A., et al., 'Treatment of experimental methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> endophthalmitis with intravitreal vancomycin' Ophthalmology, 1986, Vol.93, No.10, p.1328-1335 | 1-5 |
| Y | Hanna, C, 'Delivery of antibiotics to the eye' Life Sci., 1980, Vol.27, No.25-26, p.2509-2512 | 1-5 |
| A | GB, 1537047, A (Fisons Ltd.), 29.12月.1978 (29.12.78), 全文参照 & JP, 52-44242, A & FR, 2326189, A & DE, 2634908, A | 1-5 |
| A | EP, 342396, A1 (LEK, tovarna farmacevtskih in kemicnih izdeikov, n. sol. o), 23.11月.1989 (23.11.89), 実施例1-8参照, & JP, 1-313429, A | 1-5 |
| A | JP, 54-41322, A (昭和薬品化工株式会社), 2.4月.1979 (02.04.79), (従来技術を示した) 第2頁左上欄第3-19行参照, ファミリーなし | 1-5 |